

## AUSLEGESCHRIFT 1 147 234

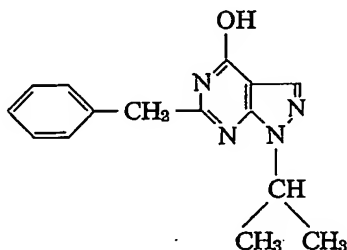
C 23974 IV d/12p

ANMELDETAG: 26. APRIL 1961

 BEKANNTMACHUNG  
 DER ANMELDUNG  
 UND AUSGABE DER  
 AUSLEGESCHRIFT: 18. APRIL 1963

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



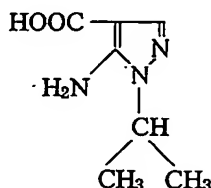
oder ihren tautomeren Formen, und der Salze dieser Verbindung.

Die neue Verbindung und ihre Salze besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften. Insbesondere wirken sie coronarerweiternd. Sie sollen daher als Heilmittel, vor allem bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Die neue Verbindung ist bekannten Verbindungen mit gleicher Wirkungsrichtung überlegen. So bewirkt das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin am isolierten Kaninchenherzen in der Versuchsanordnung nach Langendorff in einer Konzentration von 1  $\gamma$ /ml eine Vermehrung des Coronardurchflusses um 70%, während das gemäß dem Verfahren der deutschen Auslegeschrift 1 056 613 erhältliche 1-Isopropyl-4-diäthylaminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin in der gleichen Konzentration nur eine Steigerung von 20% bewirkt. Für eine Steigerung von 60% war eine Konzentration von 10  $\gamma$ /ml der letztgenannten Verbindung nötig.

Die neue Verbindung wird erhalten, wenn man in an sich bekannter Weise entweder

a) 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäure der Formel



oder ihre Ester, Halogenide oder ihr Amid, ge-

 Verfahren zur Herstellung von  
 1-Isopropyl-4-hydroxy-  
 6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Anmelder:

CIBA Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

 Vertreter: Dipl.-Ing. E. Splanemann, Patentanwalt,  
 Hamburg 36, Neuer Wall 10

Beanspruchte Priorität:

 Schweiz vom 11. Mai 1960 und 4. April 1961  
 (Nr. 5403 und Nr. 3928)

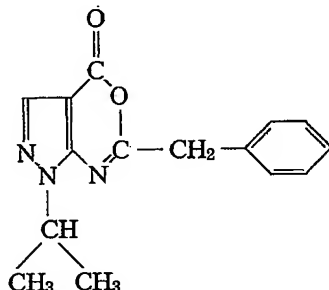
 Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger  
 und Dr. Max Wilhelm, Basel (Schweiz),  
 sind als Erfinder genannt worden

2

gegebenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, mit Phenyllessigsäure oder ihren Estern, ihrem Anhydrid, ihren Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem Amid oder mit den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit ihrem Amidin oder Nitril mit der Maßgabe umgesetzt, daß man die Kondensation in Gegenwart von Ammoniak durchführt, falls nicht mindestens eine Carbonsäuregruppe funktionell so abgewandelt ist, daß sie ein Stickstoffatom aufweist, und allenfalls erhaltene, an der Aminogruppe substituierte 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäurederivate, gegebenenfalls in Gegenwart von Ammoniak, auf höhere Temperaturen erhitzt oder in Gegenwart eines Kondensationsmittels erwärmt oder

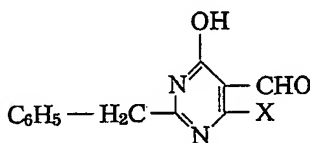
b) 2-Isopropyl-3-amino-4-cyan-pyrazol mit Phenyllessigsäure oder ihren Estern, Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem Anhydrid umgesetzt, in der so erhaltenen Verbindung die Cyangruppe durch Behandlung mit einem Alkalihydroxyd in Gegenwart eines Oxydationsmittels in die Amidgruppe überführt, wobei gleichzeitig der Pyrimidinring geschlossen wird, oder

c) 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin der Formel

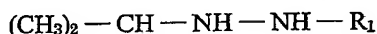


mit Ammoniak erwärmt oder

d) ein 2-Benzyl-4-hydroxy-5-formyl-pyrimidin der allgemeinen Formel



worin X für eine freie oder verätherte Mercapto-  
gruppe oder ein Halogenatom steht, mit einem  
Hydrazin der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe  
bedeutet, umgesetzt, und gegebenenfalls vor oder  
gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe  
abhydrolysiert oder

e) 2-Benzyl-6-( $\text{N}^1$ -isopropyl-hydrazino)-4-hydroxy-  
pyrimidin mit Ameisensäure oder einem reaktions-  
fähigen Derivat der Ameisensäure erwärmt,  
und gegebenenfalls anschließend die erhaltene freie  
Verbindung mit Basen in ihre Salze oder erhaltene  
Salze in die freie Verbindung überführt.

Die Reaktion gemäß Verfahrensweise a) kann  
z. B. so erfolgen, daß man die 2-Isopropyl-3-amino-  
pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein  
Halogenid davon mit einem Amid, Amidin, Thio-  
amid oder Nitril der Phenyllessigsäure oder das  
2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäureamid mit  
der Phenyllessigsäure, ihrem Anhydrid oder einem  
Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther oder  
dem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril davon  
umsetzt, wobei je nach den eingesetzten Stoffen  
noch Ammoniak zugesetzt wird.

Die Kondensation erfolgt vorzugsweise bei er-  
höhter Temperatur, gegebenenfalls in Anwesenheit  
von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln  
im offenen oder geschlossenen Gefäß. Überraschen-  
derweise wurde dabei gefunden, daß die Umsetzung  
sehr vorteilhaft unter Verwendung der 2-Isopropyl-  
3-amino-pyrazol-4-carbonsäureester, z. B. der Alkyl-  
ester, und des Benzylcyanids verläuft, wobei zweck-  
mäßig ein Kondensationsmittel, vorzugsweise ein  
Alkalimetall, z. B. Natrium, gegebenenfalls in Form  
seines Amids, Hydrids oder eines Alkoholates, oder  
eine andere starke Base, wie Trimethylbenzyl-  
ammoniumhydroxyd verwendet wird. Hierbei ist

auch die Verwendung von Verdünnungsmitteln,  
wie Benzol, Toluol, Xylol oder Äthern, vorteilhaft.

Bei der Verfahrensweise b) kommt als Oxydations-  
mittel für die Überführung der Cyangruppe in die  
Carbamylgruppe beispielsweise Wasserstoffperoxyd  
in Frage.

Bei der Umsetzung gemäß Verfahrensweise c)  
wird intermediär das Säureamid gebildet. Das als  
Ausgangsstoff verwendete Oxazin wird z. B. durch  
Wasserabspaltung aus 2-Isopropyl-3-(phenylacetyl-  
amino)-4-carboxy-pyrazol, z. B. mittels Anhydriden,  
wie Acetanhydrid, gewonnen.

Bei der Verfahrensweise e) wird die Ameisensäure  
vorzugsweise in Form eines reaktionsfähigen Deri-  
vates, wie ihrer Orthoester, verwendet.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher  
Weise, gegebenenfalls in Anwesenheit von Ver-  
dünnungs- und/oder Kondensationsmitteln und/oder  
Katalysatoren, bei gewöhnlicher oder gegebenen-  
falls erhöhter Temperatur durchgeführt.

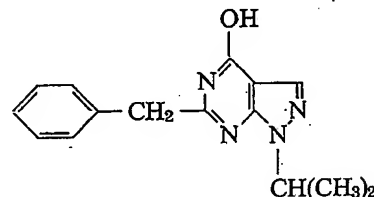
Die erhaltene Oxyverbindung kann in üblicher  
Weise in ihre Salze mit Basen, wie z. B. in ihre  
Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, z. B. Natrium-  
oder Kaliumsalze, übergeführt werden, z. B. durch  
Behandlung mit entsprechenden Basen, z. B. mit  
Alkalihydroxyden. Die Salze ihrerseits lassen sich  
in die freie Oxyverbindung umwandeln, zweck-  
mäßig durch Behandlung mit Säuren.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder lassen  
sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Bei-  
spielen näher beschrieben. Die Temperaturen sind  
in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

In 50 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium  
fein zerkleinert und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-  
4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann  
4 Stunden unter Rühren auf 110 bis 120°, versetzt  
nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft  
im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird  
in 150 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge aufgenommen, die  
alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Unge-  
löstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit  
6 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 bis 6 gestellt,  
wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird  
aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so  
1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyr-  
imidin der Formel



in farblosen Kristallen; F. 165 bis 166° (Ausbeute  
6,2 g).

#### Beispiel 2

16,8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbonamido-pyrazol  
werden in 60 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid 10 Stunden unter  
Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engt man

BEST AVAILABLE COPY

im Vakuum stark ein. Der Rückstand wird mit 2 n-Natronlauge versetzt und zweimal mit Chloroform extrahiert. Die alkalisch-wäßrige Lösung behandelt man mit Kohle und filtriert. Das Filtrat stellt man mit 5 n-Salzsäure auf den pH-Wert 6, worauf sich das im Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 9,2 g).

### Beispiel 3

1,65 g Natrium werden in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreies Toluol gebracht, dann wird unter gutem Rühren auf 120° erhitzt und langsam bei dieser Temperatur eine Lösung von 7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 14 g Benzylcyanid zugetropft. Man erhitzt dann 5 Stunden unter Rühren auf 130°, versetzt nach dem Erkalten mit 24 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 100 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung vom Ungelösten mit Toluol ausgeschüttelt und dann mit 6 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 bis 6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in farblosen Kristallen; F. 165 bis 166° (Ausbeute 1,8 g).

### Beispiel 4

8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol werden mit 20 g Phenylelessigsäureamid 4 Stunden in einem Bade von 200 bis 210° erhitzt. Nach dem Erkalten pulverisiert man den kristallinen Rückstand, zieht mit 2 n-Natronlauge aus, behandelt mit Kohle und fällt aus, indem man mit 2 n-Salzsäure auf den pH-Wert 3 stellt. Das ausgefallene Produkt wird dann aus Alkohol umkristallisiert. 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wird so in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 165 bis 166° erhalten (Ausbeute 3,2 g).

### Beispiel 5

19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 35,1 g Benzylcyanid werden in 250 cm<sup>3</sup> mit Ammoniak bei 0° gesättigtem Methanol 4 Stunden auf 190° erhitzt. Anschließend dampft man die Reaktionslösung ein, gibt 350 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge hinzu und extrahiert mit Chloroform. Der wäßrig-alkalische Anteil wird über Kohle filtriert und mit 6 n-Salzsäure auf den pH-Wert 6 gestellt, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 0,25 g).

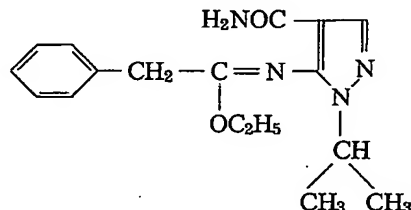
### Beispiel 6

Zu 17,55 g Benzylcyanid in 150 cm<sup>3</sup> Chloroform und 8,7 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol leitet man bei -10° trockene Salzsäure bis zur Sättigung ein, läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft dann die Reaktionslösung im Vakuum bei höchstens 30° ein. Den Rückstand, enthaltend das Iminoätherhydrochlorid, löst man in Chloroform und gibt diese Lösung tropfenweise zu einer Lösung von 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 100 cm<sup>3</sup> Chloroform und kocht 12 Stunden unter

Rückfluß. Das während der Reaktion ausgeschiedene Kristallinat wird abgenutscht und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Diesen Rückstand löst man in 200 cm<sup>3</sup> Methanol, das zuvor mit Ammoniak bei 0° gesättigt wurde, und erhitzt im geschlossenen Rohr 4 Stunden auf 70 bis 80°. Anschließend dampft man die Reaktionslösung zur Trockne ein und erhitzt den Rückstand 10 Stunden auf 180°. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform und 2 n-Natronlauge ausgeschüttelt. Den alkalisch-wäßrigen Anteil stellt man mit 6 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von etwa 6, worauf sich das im Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 0,6 g).

### Beispiel 7

Zu 26,3 g Benzylcyanid in 250 cm<sup>3</sup> Chloroform und 13 cm<sup>3</sup> Alkohol leitet man bis zur Sättigung bei -10° trockene Salzsäure ein, läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft dann die Reaktionslösung bei höchstens 30° ein. Den Rückstand, enthaltend das Iminoätherhydrochlorid, löst man in 200 cm<sup>3</sup> Chloroform auf, gibt eine Suspension von 16,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbonamido-pyrazol in 1800 cm<sup>3</sup> Chloroform hinzu und kocht unter Rühren 10 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert vom Ungelösten ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand besteht aus rohem 2-Isopropyl-3-( $\alpha$ -äthoxy- $\beta$ -phenyl-äthyliden-amino)-pyrazol-4-carbonsäureamid der Formel



a) Dieses Amid wird 10 Stunden auf 180° erhitzt. Den Rückstand schüttelt man mit 2 n-Natronlauge und Chloroform aus. Der wäßrig-alkalische Anteil wird mit 6 n-Salzsäure auf den pH-Wert 6 gestellt, worauf sich das im Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 6,4 g).

b) Das obengenannte Amid wird mit einer Lösung von 18 g Natrium in 315 cm<sup>3</sup> Methanol 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren der Reaktionslösung dampft man ein und extrahiert den Rückstand mit Wasser und Chloroform. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 6 n-Salzsäure neutral gestellt, worauf sich das im Beispiel 1 beschriebene 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 16,6 g).

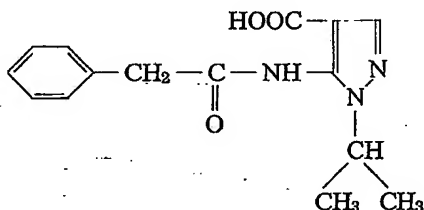
### Beispiel 8

5,4 g 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin werden mit 50 cm<sup>3</sup> Benzol und 15 cm<sup>3</sup> flüssigem Ammoniak im geschlossenen Rohr 8 Stunden auf 100 bis 110° erhitzt.

Das Reaktionsprodukt wird mit 2 n-Natronlauge versetzt, und die Benzollösung wird abgetrennt. Die alkalisch-wäßrige Lösung wird mit 6 n-Salzsäure auf einen  $pH$ -Wert von etwa 6 gestellt, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 0,7 g).

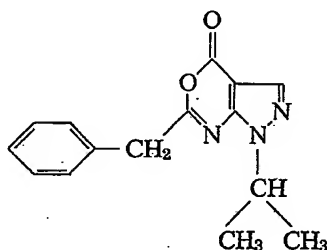
Das als Ausgangsprodukt verwendete 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin wird wie folgt hergestellt:

Zu 84,5 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carboxy-pyrazol in 375 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan und 40 cm<sup>3</sup> Pyridin gibt man bei einer Temperatur zwischen 10 und 15° unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 77,3 g Phenyllessigsäurechlorid in 125 cm<sup>3</sup> Dioxan. Nach dem Zutropfen rührt man noch 1 Stunde bei 10° und dann noch 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Zur Aufarbeitung gibt man Wasser und verdünnte Salzsäure hinzu und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird getrocknet und eingedampft. Den Rückstand reibt man mit Wasser an und kristallisiert dann aus Aceton-Petroläther um. Man erhält so das 2-Isopropyl-3-(phenyl-acetylamino)-4-carboxy-pyrazol der Formel



F. 163 bis 164°.

8,6 g 2-Isopropyl-3-(phenyl-acetylamino)-4-carboxy-pyrazol werden mit 30 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 3 Stunden unter Rühren auf 100 bis 110° erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung kristallisiert man den Rückstand aus Äther-Petroläther um. Man erhält so das 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzylpyrazolo[3,4-d]oxazin der Formel

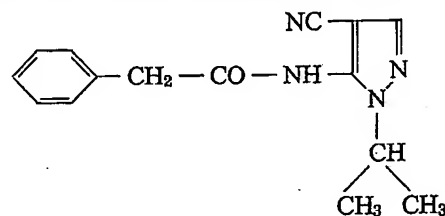


F. 100 bis 101°.

#### Beispiel 9

Zu 45 g 2-Isopropyl-3-amino-4-cyan-pyrazol in 325 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan und 24 cm<sup>3</sup> Pyridin gibt man tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 46,5 g Phenyllessigsäurechlorid in 75 cm<sup>3</sup> Dioxan bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°. Nach dem Zutropfen rührt man noch 1 Stunde bei 10° und dann noch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 100 cm<sup>3</sup> Wasser und 200 cm<sup>3</sup> 2 n-Salzsäure kristallisiert das 2-Isopropyl-3-(phenyl-

acetylamino)-4-pyrazol-carbonsäurenitril der Formel



aus.

7,05 g 2-Isopropyl-3-(phenylacetylamino)-4-pyrazol-carbonsäurenitril werden mit 27,2 cm<sup>3</sup> 10%iger Kalilauge und 102 cm<sup>3</sup> 30%igem Wasserstoffsuperoxid 10 Stunden auf 70° erwärmt. Anschließend filtriert man die Reaktionslösung und säuert mit 2 n-Salzsäure auf den  $pH$ -Wert 5 an, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 6,12 g).

#### Beispiel 10

32,6 g Natrium werden in 900 cm<sup>3</sup> n-Butylalkohol gelöst, dazu gibt man eine Lösung von 70 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 83 g Benzylcyanid in 100 cm<sup>3</sup> n-Butanol und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1,2 l 0,5 n-Natronlauge versetzt und mit Toluol ausgeschüttelt. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 5 n-Salzsäure neutral gestellt, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 11,9 g).

#### Beispiel 11

16,5 g Natrium werden in 120 cm<sup>3</sup> Toluol in einem 750 cm<sup>3</sup> Sulfurierkolben bei einer Badtemperatur von 130° fein pulverisiert. Dann gibt man 240 cm<sup>3</sup> thiophenfreies Benzol hinzu. Zu dieser bei 89° konstant siedenden Lösung gibt man 70 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 140 g Benzylcyanid zu (Dauer des Zutropfens 2½ Stunden; Badtemperatur 120°; Innentemperatur 88 bis 90°). Nach dem Zutropfen kocht man unter Rühren noch weitere 10 Stunden unter Rückfluß.

Zur Aufarbeitung versetzt man mit 250 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und dampft zur Trockne ein. Den Rückstand nimmt man in 1,2 l 1 n-Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit 200 cm<sup>3</sup> Toluol. Die alkalische Lösung wird mit 5 n-Salzsäure auf einen  $pH$ -Wert von 5 bis 6 gestellt; die kristalline Fällung wird abfiltriert.

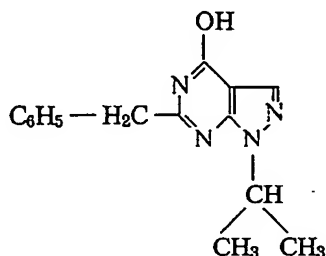
Dieses kristalline Filtergut wird in 340 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst. Die Lösung wird mit Kohle behandelt und filtriert. Unter Eiskühlung kristallisiert das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (Ausbeute 62 g).

#### Beispiel 12

19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 23,4 g Benzylcyanid werden mit 3 cm<sup>3</sup> einer 40%igen Lösung von Trimethylbenzyl-ammoniumhydroxyd in Isobutanol 5 Stunden auf 105° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 1 n-Natronlauge und Toluol ausgeschüttelt. Die wäßrig alkalische Lösung wird mit 6 n-Salzsäure auf den  $pH$ -Wert 6 gestellt, wobei sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ausscheidet (Ausbeute 0,65 g).

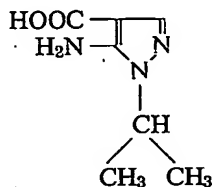
## PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



und seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäure der Formel

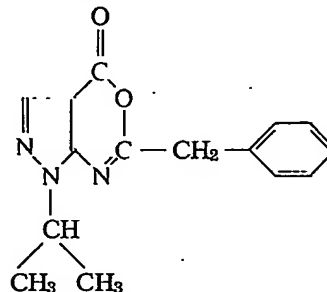


oder ihre Ester, Halogenide oder ihr Amid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, mit Phenyllessigsäure oder ihren Estern, ihrem Anhydrid, ihren Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem Amid oder mit den entsprechenden Schwefelderivaten oder mit ihrem Amidin oder Nitril mit der Maßgabe umgesetzt, daß man die Kondensation in Gegenwart von Ammoniak durchführt, falls nicht mindestens eine Carbonsäuregruppe funktionell so abgewandelt ist, daß sie ein Stickstoffatom aufweist, und allenfalls erhaltene, an der Aminogruppe substituierte 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäurederivate, gegebenenfalls in Gegenwart von Ammoniak auf höhere Temperaturen erhitzt oder in Gegenwart eines Kondensationsmittels erwärmt oder

b) 2-Isopropyl-3-amino-4-cyan-pyrazol mit Phenyllessigsäure oder ihren Estern, Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem Anhydrid umgesetzt, in der

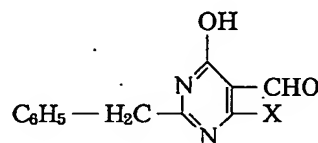
so erhaltenen Verbindung die Cyangruppe durch Behandlung mit einem Alkalihydroxyd in Gegenwart eines Oxydationsmittels in die Amidgruppe überführt, wobei gleichzeitig der Pyrimidinring geschlossen wird, oder

c) 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin der Formel

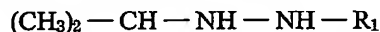


mit Ammoniak erwärmt oder

d) ein 2-Benzyl-4-hydroxy-5-formyl-pyrimidin der allgemeinen Formel



worin X für eine freie oder verätherte Mercapto-Gruppe oder ein Halogenatom steht, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Acyl-Gruppe bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls vor oder gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe abhydrolysiert oder

e) 2-Benzyl-6-( $\text{N}^1$ -isopropyl-hydrazino)-4-hydroxypyrimidin mit Ameisensäure oder einem reaktionsfähigen Derivat der Ameisensäure erwärmt, und gegebenenfalls anschließend die erhaltene freie Verbindung mit Basen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freie Verbindung überführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Deutsche Auslegeschrift Nr. 1 056 613.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**